ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1947

N° 24

# Contribution à l'Etude du Déclenchement de la Sécrétion Lactée

## THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire
présentée et soutenue publiquement
en Juillet 1947
devant la

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE TOULOUSE

par

**Arthur G. MOULIN**
né le 4 Juillet 1924, à Saint-Aubin (Nord)

JURY :

Président : M. SENDRAIL, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. PONS, Directeur de l'Ecole Vétérinaire.
M. BERTHELON, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

IMPRIMERIE DE « L'OBSERVATEUR »
AVESNES (Nord)

1947

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1947

# Contribution à l'Etude du Déclenchement de la Sécrétion Lactée

## THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire
présentée et soutenue publiquement
en Juillet 1947
devant la

FACULTÉ MIXTE DE MÊDECINE & DE PHARMACIE DE TOULOUSE

par

**Arthur G. MOULIN**
né le 4 Juillet 1924, à Saint-Aubin (Nord)

**JURY :**

Président : M. SENDRAIL, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. PONS, Directeur de l'Ecole Vétérinaire.
M. BERTHELON, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

IMPRIMERIE DE « L'OBSERVATEUR »
AVESNES (Nord)

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

# ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

## *PERSONNEL ENSEIGNANT*

*Directeurs Honoraires* ..... MM. MARTIN
CUILLE

*Professeur Honoraire* ..... LECLAINCHE

*Directeur* ..... PONS

### *PROFESSEURS*

*Chimie et Pharmacie* ..... N...

*Anatomie* ..... FLORENTIN

*Physiologie* ..... N...

*Anatomie Pathologique — Inspection des viandes* ..... LOMBARD

*Parasitologie* ..... BRIZARD

*Médecine* ..... DARRASPEN

*Chirurgie* ..... LASSERRE

*Pathologie du Bétail* ..... BERTHELON

*Maladie Microbiennes* ..... N...

*Zootechnie* ..... PONS

### *AGREGES*

*Anatomie* ..... BENOIT

*Zootechnie* ..... LADRAT

*Médecine* ..... FLORIO

### *CHEFS DE TRAVAUX*

*Chimie et Pharmacie* ..... GODFRAIN

*Chirurgie* ..... PUGET

*Pathologie du Bétail* ..... TOURNUT

### *ASSISTANTS*

*Anatomie Pathologique* ..... ROLAND
DUVALLET

*Pathologie du Bétail* ..... JUTEAU

*Médecine* ..... Mlle SYKES

### *COURS COMPLEMENTAIRE*

*Pisciculture et Maladies des poissons* .... SECONDAT

---

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924).

A Monsieur le Professeur R. P. REECE
de l'Université de New-Jersey

*L'exquise amabilité qui est la sienne complète à souhait le modèle accompli du savant et du chercheur.*

A MA FEMME, A MON FILS

A NOS PARENTS

*A TOUS MES AMIS*

A Monsieur le Professeur SENDRAIL

*Pour le grand honneur qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

A Monsieur le Professeur PONS
Directeur de l'Ecole Vétérinaire

*Témoignage de la reconnaissance et de la respectueuse considération que nous vouons au maître, et à l'homme.*

A Monsieur le Professeur BERTHELON

*En témoignage de notre gratitude.*

A TOUS NOS MAITRES
de l'Ecole de Toulouse.

*PLAN*

**Introduction** ..... 1

I^re^ Partie : **Rappel de la Physiologie de la lactation :**

1° Rôle du Système nerveux ..... 3

2° Rôle des Hormones. — Folliculine ..... 5

— Lutéine ..... 6

— Hypophyse ..... 7

3° Déclenchement normal de la lactation ..... 8

II° Partie : **Etude Expérimentale :**

1° Exposé de la Méthode ..... 11

2° Rappel des Propriétés des œstrogènes ..... 12

3° Observations ..... 15

III° Partie : **Discussion :**

1° Discussion des Résultats ..... 19

2° Conclusion pratique ..... 20

**Conclusion générale** ..... 23

**Bibliographie** ..... 25

## INTRODUCTION

Rémy Collin, constatant la présence de folliculine dans de nombreux organismes n'ayant rien de féminin, en venait à admettre que : « Dans la nature, c'est-à-dire dans l'organisme femelle normal, ce sont les substances du groupe des folliculines qui président à certaines activités spécifiques du sexe femelle, non pas parce que leur origine est spécifiquement femelle, mais parce qu'elles rencontrent chez la femelle des organes effecteurs, spécifiques ceux-ci, comme les trompes, l'utérus ou le vagin. Ce n'est pas l'hormone qui est spécifique, ce sont les organes effecteurs qui le sont ».

Cette longue citation suscite quelques commentaires.

Tout d'abord, ainsi que le fait remarquer le professeur Berthelon dans son ouvrage *La chirurgie gynécologique et obstétricale des femelles domestiques,* la mamelle fait partie de l'appareil génital femelle, et nous devons l'ajouter à la liste de ces organes « effecteurs spécifiques », de Rémy Collin.

Et sous la réserve de cette extension, nous pouvons faire nôtre l'opinion ainsi exprimée, d'autant plus que les acquisitions récentes de la chimie biologique ont projeté une lumière nouvelle sur ce monde, demeuré longtemps inexpliqué.

Les recherches incessantes, conduites surtout depuis le début de ce siècle, avaient porté d'abord sur des extraits d'ovaires, puis sur des produits de plus en plus purs, ensuite sur des produits naturels, réalisés par synthèse chimique, et enfin, sur des produits synthétiques, présentant une structure chimique analogue à celle des hormones naturelles, mais doués d'une activité beaucoup plus grande.

C'est à Doods et à ses collaborateurs que revient l'honneur d'avoir mis en évidence les propriétés œstrogènes dune

série de substances de synthèse, dérivées du stilbène. Après eux, la voie était ouverte, pour une recherche à la fois plus vaste et plus profonde.

Très attiré par toutes les questions touchant à l'endocrinologie, nous nous sommes attaché en particulier aux problèmes de la lactation. Les dernières acquisitions dans ce domaine sont relativement récentes puisqu'elles remontent aux années d'occupation. C'est à la libération qu'il nous fut donné de prendre connaissance des derniers travaux américains, grâce à l'obligeance extrême du professeur Ralph-P. Reece, auquel nous nous plaisons à rendre hommage. Isolé pendant quatre années de l'évolution scientifique étrangère. ce nous fut une révélation, et nous résolûmes de reprendre, sur une échelle très modeste, les travaux du professeur Ralph-P. Reece. Malgré la sympathique compréhension que nous avons rencontrée auprès de nos amis américains, nous n'avons pu disposer que d'un stock assez limité de produit. L'expérimentation à laquelle nous nous sommes livré, nous a permis de confirmer en tous points les résultats déjà obtenus, et d'en dégager les lignes essentielles.

Nous allons donc, au cours de cette thèse inaugurale, étudier le déclenchement artificiel de la sécrétion lactée, au moyen d'injections sous-cutanées d'œstrogènes de synthèse (en l'espèce, le dipropionate de diethylstilbestrol).

Nous ferons précéder l'exposé de la méthode et des résultats obtenus, d'un rappel succinct de la physiologie de la lactation. Une dernière partie dégagera les conclusions de ce travail.

## Ire PARTIE

# RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION

« *Je n'enseigne poinct, je raconte.* »
MONTAIGNE.

## 1.— ROLE DU SYSTEME NERVEUX

Une fois acquise la certitude que la mamelle était une glande, la question se posait de savoir quel en était le mécanisme.

Et les anatomistes, et les physiologistes s'attachèrent à ce problème. La première question à élucider était de déterminer le rôle du système nerveux dans cette sécrétion.

L'expérimentation permit de faire la lumière sur ce point, après que l'étude histologique eût montré l'absence de filets exito-sécrétoires.

Nous nous bornerons ici à résumer la suite des expériences, et leur conclusion globale.

En 1855, Eckhard, opérant chez la chèvre, résèque les rameaux du nerf spermatique externe. Aucune modification n'apparaît, en ce qui concerne la sécrétation lactée.

En 1879, Laffont, opérant chez la chienne, sectionne les nerfs mammaires, et note que la sécrétion continue normalement.

Ces premiers résultats furent confirmés peu après par de Sinety, puis Mironow.

Goltz et Edward, opérant chez la chienne fécondée, sectionnent la moelle postérieure. La sécrétion lactée s'établit normalement.

En 1934, Jung, Tagaud et Pierre, opérant chez la chèvre

en lactation, sectionnent les trois nerfs mammaires. La sécrétion ne subit par la suite qu'une diminution « faible et de courte durée ».

L'absence de nerfs excito-sécrétoires fut par ailleurs démontrée d'une façon indiscutable par les greffes et transplantations de glandes mammaires réussies par Ribert, puis Pfister. Ces glandes ainsi démunies de connexions nerveuses, sécrétaient comme des glandes normales.

Ainsi donc, et c'est là le premier point qui nous intéresse, il n'existe pas de filets nerveux excito-sécrétoires.

Néanmoins, il est acquis, à l'heure actuelle que le système nerveux joue un rôle important dans le mécanisme de la sécrétion lactée.

Deux faits semblent le prouver à suffisance :

L'observation montre que la mulsion, ou mieux encore la succion par le jeune, entretient, et souvent même augmente la sécrétion lactée de nos femelles domestiques.

Il semble que la tétée agit comme un excitant du mécanisme déclenchant la sécrétion. D'ailleurs Selye, Collip et Thompson ont prouvé ce rôle de la succion en une série d'expériences remarquables, que nous résumons ici.

1° — l'ablation de tous les mamelons d'une femelle en lactation amène rapidement le tarissement de la sécrétion.

2° — la ligature des canaux galactophores n'entraîne pas ce tarissement, si, les mamelons étant demeurés intacts, les jeunes continuent à téter.

3° — la ligature des canaux d'un côté, et l'ablation des mamelons de l'autre, permet le maintien de la lactation dans la totalité de la glande.

Ceci montre que le mécanisme ainsi excité par voie nerveuse répond par voie hormonale, provoquant la sécrétion dans tout le tractus mammaire.

Une expérience simple prouve l'existence d'une autre corrélation nerveuse : Si on pratique l'opération césarienne chez une cobaye pleine, il se produit une montée laiteuse. Si l'involution de l'utérus est empêchée par une injection de

paraffine, la montée laiteuse ne se produit pas. On explique ce fait par la présence, dans les parois de l'utérus, de récepteurs nerveux, qui seront excités par l'involution de l'utérus, et transmettront, par voie nerveuse, cette excitation au système de déclenchement de la sécrétion lactée — à l'antéhypophyse —.

Ainsi donc le système nerveux ne joue ici qu'un rôle de conduction, d'un double influx, à point de départ mamelonnaire, et utérin. C'est donc à la voie sanguine que revient le rôle principal.

L'étude du rôle des hormones, à laquelle nous allons procéder à présent, nous permettra d'en saisir les modalités.

## 2. — ROLE DES HORMONES

La simple observation avait, depuis longtemps, amené à considérer les rapports existant entre la mamelle et le tractus génital proprement dit. Nous venons de voir l'un, d'entre eux, de nature nerveuse. Il en existe d'autres, plus étroits encore, entre la glande mammaire, et la glande génitale femelle.

Et enfin, il a été prouvé récemment que les hormones sexuelles agissaient sur la mamelle par l'intermédiaire du lobe antérieur de l'hypophyse.

Au cours de la brève étude d'endocrinologie pure qui va suivre, nous étudierons successivement les rôles des diverses hormones concourant au déclenchement de la sécrétion lactée, en respectant en quelque sorte l'ordre dans lequel elles interviennent. C'est ainsi que nous envisagerons successivement la folliculine, la lutéine, la prolactine, avant de tenter d'esquisser un tableau d'ensemble du mécanisme de mise en marche de la sécrétion lactée.

### 1° Rôle de la Folliculine.

On a depuis longtemps observé les modifications de la mamelle aux grandes époques de la vie sexuelle. A la puberté apparaissent les caractères sexuels secondaires. Et chez la femelle, les modifications morphologiques de la mamelle

comptent parmi les plus importantes. Pendant la gestation, alors que s'accroît dans le sang le taux de la folliculine, on observe un développement important de la glande mammaire, rapporté à la folliculine placentaire, au moins en ce qui concerne l'appareil excréteur (canaux et mamelons).

Du point de vue expérimental, l'injection de folliculine aboutit à une hyperplasie mammaire, aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Il est même curieux de noter que c'est le cobaye mâle qui réagit le mieux à de telles injections.

Par ailleurs, la sécrétion lactée s'établit normalement chez la femelle, après la mise bas, c'est-à-dire au moment où le taux de la folliculinémie subit une chute brusque.

Expérimentalement encore, de nombreux auteurs (Fellner, Herold, Hoffmann) opérant sur diverses espèces (chien, rat, lapin), ont obtenu des résultats en tous points comparables à ceux obtenus chez le cobaye : la sécrétion lactée s'établit après la cessation brusque d'une administration prolongée de folliculine.

Ainsi donc, l'action directe de l'hormone folliculaire est double, et elle s'exerce en deux directions opposées ; elle favorise le développement de la glande mammaire, et elle freine par sa présence la sécrétion lactée, qui ne s'établira qu'au moment de la chute du taux de la folliculinémie.

Chez la femelle gravide, le lobe antérieur de l'hypophyse subit plusieurs modifications. Notamment on note l'apparition de grosses cellules, dites cellules de grossesse. Celles-ci seraient sous la dépendance directe de la folliculine. Et en 1930, Brouha et Simonnet ont émis l'hypothèse que « Toute diminution du taux de la folliculine dans l'organisme entraîne une augmentation de la sécrétion interne de la préhypophyse, et, réciproquement, toute augmentation du taux folliculinique diminue l'activité hypophysaire ».

**2° Rôle de la Lutéine.**

Employée seule, l'hormone du corps jaune provoque un certain développement du tractus mammaire, mais Corner a observé que cet accroissement de volume était inférieur d'une part, à celui observé dans les conditions naturelles de

la gestation, d'autre part, à celui résultant d'injections conjuguées de lutéine et de folliculine. Et ces deux hormones doivent être employées dans un certain ordre : folliculine, puis lutéine. Tout se passe comme si la folliculine sensibilisait la mamelle à l'action de la lutéine.

En 1937, Gomez et Turner ont émis l'hypothèse, généralement admise aujourd'hui, que la folliculine préside surtout à l'évolution des canaux excréteurs et des mamelons, et la lutéine, à celle des alvéoles de la mamelle. L'étude du rôle de l'hypophyse apportera une lumière nouvelle sur leur mode d'action. Mais, dès à présent, et sans préjuger du mécanisme intime de cette action, nous pouvons constater que ces deux hormones ovariennes exercent sur la glande mammaire deux actions synergiques.

**3° Rôle de l'Hypophyse.**

En 1932, le professeur Simonnet, et en 1934, C. Porcher, revoyant la question du déclenchement de la sécrétion lactée, laissaient sans réponse la question du mécanisme intime de ce déclenchement, après avoir passé en revue l'ensemble des données connues à l'époque.

Certes, l'étude des interréactions hypophyse--gonades, pouvait laisser prévoir un rôle de la glande pituitaire dans ce déterminisme, mais rien ne permettait de préciser ce rôle, jusqu'à la découverte du principe actif, en 1933.

Des extraits aqueux du lobe antérieur de l'hypophyse avaient été injectés, avec des fortunes diverses à la lapine, par Stricker et Grueter en 1928, à la chienne, par Putnam, Teel et Benedict, puis par Houssay en 1935. Il semblait que le résultat était nettement amélioré par action préalable de la folliculine, ou mieux, du couple folliculine-lutéine.

En 1933, Riddles, Bates et Dyckshorn isolèrent à l'état pur une « prolactine » antehypophysaire, et Gardner et Turner une « galactine ». Ces deux noms couvraient un même produit, l'hormone galactogène antehypophysaire.

Et en 1937, White, Cathpole et Long obtenaient ce produit à l'état cristallisé.

On l'essaya alors chez tous les mammifères, grands ou petits, mâles ou femelles, avec ou sans castration, avec ou sans préparation folliculinique.

Et le résultat de ce faisceau d'expériences, fut d'aboutir à la conclusion suivante : L'hormone ainsi isolée est bien le démarreur de ce moteur spécial que constitue la mamelle.

En 1941, Folley, Watson, et Battomley, étudiant le rôle d'œstrogènes de synthèse dans la lactation, admettaient que cette action « mammogénétique » se produisait « au travers de l'hypophyse ». Ainsi reprise, l'hypothèse formulée par Gomez et Turner en 1937, demandait de nouvelles recherches. En 1943, Mixner et Turner, à la suite d'une longue expérimentation, en viennent à penser que l'antehypophyse sécrète différents principes, actifs sur la mamelle à des titres divers.

C'est ainsi qu'à côté de l'hormone galactogène proprement dite, existeraient deux principes amenant, le premier, un développement du canal galactophore et du mamelon, le second, celui des acini. Et ceci préciserait le mode d'action des hormones ovariennes, dont nous avons vu le rôle global, dans les quelques pages qui précèdent.

Nous appuyant sur ces quelques données volontairement succinctes, nous pouvons maintenant tenter d'esquisser le tableau du déclenchement de la sécrétion lactée dans les conditions naturelles, c'est-à-dire chez la femelle qui met bas au terme d'une gestation normale.

### 3. — DECLENCHEMENT NORMAL DE LA LACTATION

On a constaté que, durant la gestation, le taux de la folliculine du sang augmentait d'une façon continue, surtout pendant les derniers mois de la période gravidique. L'hormone folliculaire, qui imprègne tout l'organisme, préside à tout un ensemble de phénomènes.

1° développement du tractus mammaire, ainsi que nous l'avons vu précédemment.

2° formation, au sein de l'hypophyse, de cellules dites de grossesse, qui élaboreraient, par la suite, l'hormone galactogène.

3° inihibition de la sécrétion de cette hormone, conjointement avec la réplétion utérine.

Ainsi donc, au moment de la mise bas, le système « moteur-effecteur » est prêt à fonctionner : le lobe antérieur de l'hypophyse est à même de lancer dans la circulation son hormone galactogène, et la mamelle a atteint un développement suffisant pour répondre, par la sécrétion, à cette incitation hypophysaire. Car la mise bas correspond ici au relâchement du double frein que nous avons étudié plus haut :

1° Le taux de la folliculine tombe en 24 heures à son niveau normal.

2° L'involution utérine se produit en quelques heures, point de départ du réflexe utéro-hypophyso-mammaire.

Et ainsi établie, la lactation augmentera ou au moins se maintiendra, entretenue par un autre réflexe, à point de départ mamelonnaire, l'excitation étant provoquée par la mulsion manuelle ou mécanique, ou mieux, par la succion des mamelons par le jeune produit.

Le résultat de ce concours de facteurs, c'est l'établissement et la persistance d'une lactation, dont les constantes numériques varient avec l'espèce et la race auxquelles appartiennent la femelle considérée. Et, en définitive, c'est ce résultat éminemment pratique qui intéresse le producteur.

## IIe PARTIE

## ETUDE EXPERIMENTALE

### 1. — EXPOSE DE LA METHODE

De nombreux essais en vue de modifier ou de provoquer la lactation avaient été faits jusqu'à la découverte de l'hormone antehypophysaire. Les injections de prolactine amenaient certes la lactation, mais celle-ci ne se prolongeait généralement pas au-delà de quelques semaines, malgré la répétition des injections. Il semble que l'on se trouve là en face du phénomème général en endocrinologie, décrit par Young en 1937, qui l'attribue à la formation d'antihormones.

Ainsi donc. on aboutit à la conclusion suivante : pour déclencher et maintenir la lactation, on ne peut s'adresser à l'hormone antehypophysaire en l'injectant à la femelle traitée. Il est préférable d'adopter une méthode plus proche du processus naturel. On provoque ainsi la mise en route du processus normal, et on peut s'attendre à des résultats plus intéressants.

Du point de vue expérimental, que pouvons-nous réaliser des conditions naturelles ?

1° La saturation progressive de l'organisme en folliculine.

2° Par la suite, le réflexe à point de départ mamelonnaire, par des succions ou des mulsions fréquentes.

Ce sont là les deux points essentiels de notre méhode ; cependant nous avons remplacé la folliculine ou ses dérivés par un produit de synthèse, le dipropionate de diethylstilbœstrol, dont nous allons maintenant étudier les propriétés générales, chimiques et biologiques.

## 2. — RAPPEL DES PROPRIETES DES ŒSTROGENES DE SYNTHESE

Après les recherches de Butenandt, Doisy, Girard, il apparut que les hormones sexuelles appartenaient à la grande famille des stérols, et on en vint tout naturellement à attribuer leurs propriétés au groupement phénanthrène, caractéristique de cette famille chimique.

PHÉNANTHRÈNE

La difficulté d'obtenir des hormones naturelles incita les chercheurs à en réaliser la synthèse, et à réaliser la synthèse d'autres corps, de composition voisine, et doués de propriétés analogues.

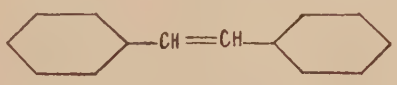
C'est en 1932 que Cook et ses collaborateurs ouvrirent cette voie, se limitant, pour débuter, à la famille des stérols, et à leurs dérivés.

En 1934, Dodds et Cook réussirent à obtenir deux hydrocarbures cycliques doués d'un pouvoir œstrogène élevé, mais qui durent être abandonnés, parce que doués aussi de propriétés cancérigènes.

Mais ces recherches les avaient amenés à formuler une conclusion assez inattendue : le pouvoir œstrogène n'est pas l'apanage du cycle phénanthrène.. C'est alors que ce groupe de chercheurs s'attaqua à l'étude des hydrocarbures cycliques, sans s'inquiéter davantage du noyau phénanthrène. L'étude des dérivés du diphényle devait se montrer particulièrement fructueuse.

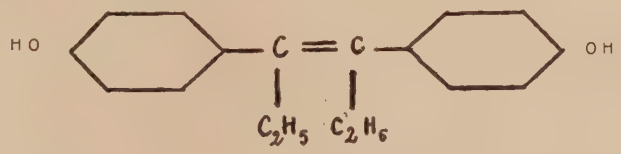
L'introduction d'une double liaison dans la formule du diphényle donna le stilbène, point de départ d'une série de dérivés intéressants.

DIPHÉNYLE




STILBÈNE

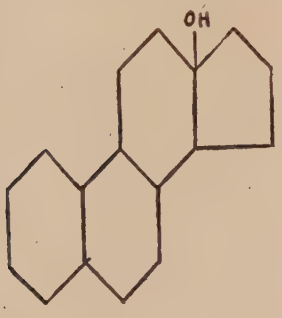
Parmi ces dérivés, le 4-4'- dihydroxystilbène retint leur attention, et reçut le nom de Stilbœstrol, pour rappeler à la fois son origine chimique, et ses propriétés biologiques. Toute une série de dérivés de subtitution fut alors expérimentée parmi lesquels, le plus actif était le 4-4'- dihydroxy-$\alpha$-$\beta$-diethylstilbène ou diéthylstibœstrol.



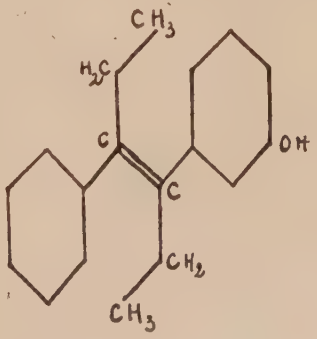

De nombreux acides organiques servirent alors à estérifier les deux oxydriles phénoliques, et les nombreux esters obtenus furent expérimentés. Le plus actif se révéla être le dipropionate.

Par une simplification du langage, on désigne souvent sous le nom de Stilbœstrol le diéthylstilbœstrol.

Dodds, Goldberg, Lawson et Robinson isolèrent un isomère plus actif que le produit primitif. Il semble que l'on




OESTRADIOL




DIETHYLSTILBOESTROL

se trouve en face du composé *trans*. Sans entrer dans des détails stéréochimiques, nous nous contenterons de noter une grande analogie de structure de ce composé trans avec l'œstradiol.

Ainsi envisagée, la structure du stilbœstrol rend très plausible l'hypothèse de Dingemanse et Von Eekelen, selon laquelle les œstrogènes de synthèse seraient transformés dans l'organisme en substances possédant la même structure chimique que les hormones naturelles.

Quel que soit le mécanisme intime de cette action des œstrogènes de synthèse, nous nous contenterons ici de noter son analogie avec les effets de l'hormone folliculaire.

Dodds, Lawson et Noble ont montré que, chez la rate castrée, le stilbœstrol détermine les signes vaginaux de l'œstrus. Chez la lapine, l'utérus est sensibilisé à l'action de la progestérone. D'une manière générale, le stilbœstrol amène le développement des organes génitaux femelles.

Son action sur la mamelle est aussi nette : il amène le développement des canaux galactophores.

Folley et Natson ont noté une action inhibitrice de la prolactine sur la sécrétion du jabot de pigeon. Il inhibe aussi l'action de l'hormone androgène sur la crête du chapon. Il peut empêcher la nidation de l'œuf, ou même déterminer l'avortement embryonnaire (Parkes, Dodds et Noble).

Ainsi brièvemet résumées, ces propriétés essentielles sont analogues à celles de l'hormone folliculaire naturelle. C'est cette analogie qui est à la base de toutes les indications thérapeutiques habituelles du stilbœstrol, en particulier dans la lutte contre la stérilité.

C'est encore en se basant sur cette analogie que le professeur Ralph-P. Reece, en 1937, effectua ses premiers essais de déclenchement de la sécrétion lactée chez la rate et la souris.

Ces expériences, qu'il rapporte brièvement dans un numéro du *Journal of Dairy Science*, ayant été couronnées de succès, de nombreuses recherches virent alors le jour.

Folley, avec Scott Watson et Bottomley, d'une part, et avec Young, d'autre part, expérimenta sur la chèvre, et obtint

des résultats positifs, publiés en 1941 dans le *Journal of Dairy Research,* et dans la revue *Nature,* la même année.

Walker et Stanley, en 1941, et A. Lewis, en 1942, expérimentèrent alors sur la vache, avec des résultats encourageants.

Pendant ce temps, le promoteur de la méthode, le professeur Reece, poursuivait ses recherches, et mettait au point sa méthode, à la station expérimentale du New Jersey.

L'exposé de ses résultats fait l'objet de plusieurs articles publiés dans le *Journal of Dairy Science* (1943), et de communications à la Société de Biologie Expérimentale.

Au cours d'un échange de lettres, en Octobre 1945, le professeur Reece voulut bien nous faire part des résultats favorables obtenus au cours de son expérimentation sur 18 vaches et génisses.

C'est à la suite des renseignements qu'il nous fournit que nous avons entrepris notre expérimentation. Nous allons brièvement l'exposer, en notant dès à présent que nos échecs ont été obtenus dans des conditions analogues à celles qui n'ont pas donné de résultats entre les mains du professeur Reece. Les réponses positives ont été obtenues avec des techniques très voisines de la méthode générale qu'il a mise au point.

## 3. — OBSERVATIONS

**Observation n° 1.**

Génisse hollandaise de 32 mois. Bon état général, non pleine après plusieurs saillies.

Injections sous-cutanées de 16 milligrammes tous les 7 jours, durant 7 semaines, soit au total 112 milligrammes.

Durant la période des injections, on observe un accroissement faible du volume de la mamelle.

La traite est commencée la 4e semaine, à raison de 2 mulsions par jour. On poursuit cette traite pendant 9 semaines. La production moyenne obtenue, est de l'ordre de 150 grammes par jour, d'un lait pauvre en matières grasses.

Par ailleurs, la génisse présenta un œstrus marqué pendant les deux dernières semaines où elle reçut des injections, et pendant la semaine suivante. Elle ne fut saillie que 3 semaines plus tard, lors de chaleurs qui parurent normales. Saillie deux fois à 24 heures d'intervalle, elle ne présenta plus de signes d'œstrus par la suite, et la gestation fut confirmée par exploration rectale.

**Observation n° 2.**

Génisse hollandaise, 2 ans 1/2. Saillie 5 fois sans succès. Bon état général.

Le sujet reçoit sa première injection de 16 milligrammes pendant une période de chaleurs, puis reçoit, toujours par la voie sous-cutanée, 16 milligrammes, deux fois par semaine, durant 5 semaines, soit un total de 180 milligrammes.

Les traites sont commencées, après la dernière injection, à raison de 2 par jour. Le colostrum est rapidement remplacé par du lait, mais celui-ci n'est sécrété qu'en faible quantité : jamais plus de 1/4 de litre de lait par jour. Au bout de 7 semaines, le propriétaire fait abattre la génisse, qui était restée en excellent état.

**Observation n° 3.**

Génisse hollandaise, 2 ans 1/2.

Les injections, toujours par voie sous-cutanée, portent sur des quantités croissantes de produit, et un total plus important :

— pendant 6 semaines : 2 injections par semaine, à raison de 4 milligrammes chacune.

— pendant 2 semaines, 2 injections par semaine, à raison de 8 milligrammes chacune.

— pendant 2 semaines, 2 injections par semaine, à raison de 12 milligrammes chacune.

— et la 11e semaine : 1 injection de 16 milligrammes, 1 injection de 20 milligrammes.

Soit un total de 164 milligrammes.

Durant toute la période des injections, on observe un développement progressif de la mamelle.

La première traite fut effectuée le lendemain de la dernière injection. Le liquide obtenu présente l'aspect du colostrum. Après 8 jours d'une traite manuelle biquotidiene, un veau de 15 jours est placé avec la génisse, qui l'adopte.

Pendant quelques jours, on doit compléter la ration du veau. Pendant les 10 jours suivants, le veau absorbe toute la production. Et, à la fin, on retire chaque jour 1 litre de lait, avant la tétée.

Après un mois, le veau est retiré, et la génisse est traite 3 fois par jour. La lactation dura 7 mois, au cours desquels la génisse produisit 1935 litres de lait, d'une teneur en matières grasses de 3.8 %.

La génisse a présenté un œstrus intense, pendant le dernier mois de la période des injections, et pendant les 10 jours suivants. Puis elle présenta des chaleurs normales, à des intervalles réguliers de 3 semaines, la première de celles-ci survenant 12 jours après la fin des chaleurs provoquées.

Après 4 saillies, la génisse fut enfin fécondée.

**Observation n° 4.**

Génisse hollandaise, 32 mois. N'a pas été fécondée après plusieurs saillies.

Elle reçoit, la première semaine, deux injections : la première de 10 milligrammes, la seconde de 6 milligrammes.

Puis, pendant 5 semaines, 2 injections par semaine de 6 milligrammes.

Puis, pendant 2 semaines, 2 injections par semaine, de 8 milligrammes.

Puis, par périodes de 2 semaines, à raison de 4 injections par période, les doses croissantes de 10, 14, 18 milligrammes et enfin une dernière injection de 20 milligrammes.

Soit au total 296 milligrammes.

Le tractus mammaire s'est bien développé durant les injections. La première traite est effectuée 2 jours après la dernière injection : on obtient 1/2 litre de colostrum. Après 10 jours, durant lesquels la génisse est traite 2 fois par jour, la production journalière est de 3/4 de litre d'un lait normal. Un veau est alors affecté à la génisse. Il le restera 15 jours.

A l'expiration de ce délai, la génisse est jointe au troupeau laitier. Sa lactation se prolongera encore 6 mois 1/2 ; la production ainsi obtenue atteint 2,150 litres d'un lait titrant 4,25 % de matière grasse.

La génisse après avoir manifesté un œstrus intense durant les 3 dernières semaines de la période des injections, présenta par la suite un cycle œstral normal, et fut fécondée après la seconde saillie.

## III[e] PARTIE

### 1. — DISCUSSION DES RESULTATS

La quantité réduite de produit dont nous avons pu disposer, du fait des circonstances, a limité d'une façon très étroite le champ de nos expériences. Néanmoins, en nous basant sur les résultats obtenus, nous pouvons déjà tirer matière à conclusion, qu'une plus vaste expérimentation viendra confirmer ou compléter.

Que pouvons-nous constater, d'ores et déjà ?

1° Que les *doses* optima de dipropionate de diethylstilbœstrol semblent être de l'ordre du quart de gramme.

2° Que les *injections* doivent être :

*a*) assez rapprochées (2 par semaine);

*b*) prolongées sur une assez longue période (3 mois environ);

*c*) administrées à des doses croissantes, exemples de 4 à 20 milligrammes.
de 6 à 20 milligrammes.

3° Que les *traites* doivent être :

*a*) commencées *après* la fin des injections (de un à trois jours après la dernière injection).

*b*) répétées fréquemment, en particulier au début de la lactation. Le meilleur résultat semble obtenu en affectant un jeune veau à la vache, durant les 8 à 10 premiers jours. Celui-ci têtant plus souvent, provoque une montée laiteuse plus rapide. Par la suite, le sujet peut-être placé parmi le troupeau laitier, et la traite aura lieu dans les conditions adoptées pour le reste du troupeau.

4° Que le *lait* obtenu :

*a*) est en quantité satisfaisante : une génisse produisant 2150 ou 1950 litres de lait en une même lactation, est un sujet à garder dans le troupeau, et à suivre.

*b*) est d'une teneur en matières grasses aussi satisfaisante : nous avons obtenu des teneurs moyennes de 3,8 et 4,2 %. Les conditions de l'expérience n'ont pas permis un dosage des autres éléments du lait. Néanmoins, les progrès des veaux nourris avec ce lait semblent prouver que celui-ci est d'une valeur nutritive normale.

5° Que les injections peuvent avoir une incidence favorable sur le devenir du sujet en tant que femelle reproductrice. En effet, nous sommes intervenu uniquement sur des sujets destinés à la boucherie, parce que apparemment stériles et dans trois cas, nous avons pu constater la fécondation à la suite des injections.

## 2. — CONCLUSION PRATIQUE

Si du point de vue spéculatif et scientifique, les expérimentations que nous venons de présenter offrent un intérêt certain, le propriétaire ou l'éleveur, nettement moins désintéressé, se penche surtout sur l'aspect économique du problème. Et la question posée par la grande majorité des éleveurs à qui nous avons parlé de ces résultats peut se résumer à ceci : « Et quel est l'intérêt pratique, combien nous rapportera cette intervention, qui n'est pas sans inconvénients ».

C'est à cette question purement économique que nous voudrions répondre d'abord, avant de tirer de cette étude une conclusion d'une portée plus vaste et plus profonde.

Tout d'abord parlons un peu de ces inconvénients, pour reprendre le terme de nos interlocuteurs. Ils sont de deux ordres :

1 L'œstrus intense, généralement prolongé (deux semaines ou même davantage), qui accompagne les injections.

Il semble difficile de l'éviter, mais on pourra en restreindre la portée, en prenant quelques mesures simples (le maintien en stabulation, l'isolement du sujet).

2° Le nombre et la durée des injections. Cette objection perd beaucoup de sa valeur dans les régions évoluées de notre pays, et notamment dans le Nord, où nous avons opéré : chaque éleveur en effet, manie la seringue avec dextérité, et une injection sous-cutanée est si vite faite... qu'il serait vain d'insister.

Ces deux objections étant ainsi ramenées à leur justes dimensions, l'éleveur — grand intéressé dans cette affaire —, aura l'esprit plus libre pour mesurer les avantages que lui procurent de telles pratiques. Ils sont de trois ordres :

1° Le lait obtenu, tout d'abord. Sans vouloir nous aventurer sur le terrain mouvant des prix actuels, contentons-nous de dire que deux mille litres de lait valent bien quelques injections, et remboursent, avec usure, les quelques centaines de francs de produits utilisés.

2° L'œstrus provoqué par les injections pourra par la suite régulariser le cycle ovarien de la vache, et amener la fécondation, ainsi que nous avons pu le constater dans trois cas. Et un sujet destiné à la boucherie est ainsi récupéré pour l'élevage, si toutefois ses aptitudes l'en rendent digne.

3° Et enfin la génisse ayant produit ce lait pourra toujours être dirigée sur l'abattoir, au cas où elle n'aurait pas été fécondée. Sans rien perdre de sa qualité, elle aura pris du poids pendant cette année, tandis que son lait paiera largement sa nourriture.

## CONCLUSION GENERALE

Ainsi donc, il est possible de déclencher une lactation durable par des injections sous-cutanées de dipropionate de diethylstilbœstrol. La technique employée et les résultats obtenus sont compatibles avec l'utilisation pratique de la méthode, dans les conditions précisées ci-dessus.

Si l'intérêt pratique d'une telle opération est très grand, l'intérêt spéculatif n'est pas moindre, et la porte est encore largement ouverte à la recherche. Depuis le début de notre travail, d'autres publications sont venues apporter leur pierre à l'édifice en construction.

C'est ainsi que l'on a utilisé des produits nouveaux (autres esters du stilbœstrol, ou corps chimiques différents, dinœstrol, hexœstnol, etc...), ou des méhodes différentes (friction de pommade sur les mamelles, ou inclusions sous-cutanées de tablettes à base du produit employé). Il ne semble pas que l'on ait obtenu des résultats supérieurs à ceux donnés par la méthode que nous avons exposée. Quelques accidents ont même été enregistrés.

Quelques craintes avaient été formulées, à l'origine, surtout par les médecins de l'homme. L'analogie de structure entre les hormones sexuelles et les carbures cancérigènes, les accidents néoplasiques observés après utilisation de certains œstrogènes, avaient fait craindre l'apparition de cancers, après un traitement prolongé, ou l'emploi de doses massives. Or Kreitmair et Sieckmann ont pu impunément administrer à des souris des doses de stilbœstrol allant jusqu'à 1 milligramme par gramme. Et, par ailleurs, aucun accident de ce genre n'est relaté parmi les nombreuses expériences qui ont eu lieu, même avec des doses de beaucoup supérieures aux doses normales. Des accidents dûs à l'inges-

tion du lait ne sont pas à craindre, du fait de l'élimination du stilbœstrol par cette voie. Lanson, Stroud et Williams ont en effet établi que la teneur du lait des femelles traitées par le stilbœstrol était de l'ordre de un à deux microgrammes par litre. Donc, un taux inoffensif.

En 1944, Folley admettait que « l'usage pratique de l'hormone antéhypophysaire, en vue de provoquer la lactation, n'était pas encore à envisager ».

Et nous pouvons conclure qu'à l'heure actuelle, un seul moyen pratique nous reste : les injections sous-cutanées de Stilbœstrol ou de ses esters, et parmi ceux-ci, une mention spéciale sera accordée au dipropionate.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
*Rapporteur,*

P. PONS.

Vu : *Le Président de thèse,*

SENDRAIL.

Vu : *Le Doyen,*

CALVET.

VU, ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse 3 juillet 1947

LE RECTEUR,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

## BIBLIOGRAPHIE


BERTHELON M., *Chir., Gyn. et obst. des femelles domestiques,* Paris, Vigot, 1942.

BLANCHARD A., *Contribution à l'étude des œstrogènes de synthèse,* Thèse Doctorat Vétérinaire, Toulouse, 1944.

BROUHA L. et COLLIN R., *Equilibre hormonal et gravidité,* Ann. de Physio., 1935, p. 773.

COLLIN R., *Les Hormones,* Paris, Albin Michel, 1938.

DODDS E.-C., *In Proc. Rey. Soc.,* London, 1939, pp. 127-140.

DODDS E.-C., LAWSON et NOBLE R., In *the Lancet.* 1938.

FOLLEY S.-J. et KEN S.-K., *Les effets des hormones sexuelles sur la lactation chez la rate,* In *Proc. Rey. Soc.,* 1938, série B, p. 837.

GODFRAIN J.-C., *Une grande famille chimique : les Sterols, Rev. Méd. Vét.,* Toulouse, 1942.

GUILLAUME A., *Glandes à sécrétions internes et médicaments opothérapiques,* Paris, Vigot, 1942.

JUNG L., TAGAND R. et PIERRE M., *Sur l'innervation sécrétoire de la mamelle chez la chèvre, C. R. Soc. Biol.,* t. CXV, 1940, p. 1538.

LANGERON, *Endocrinologie clinique,* Paris, Doin, 1944.

NELSON W.-O., et SMELSER G.-K., *Etudes sur la physiologie de la lactation, Amer, J. Physiol.* 1939, p. 374.

REECE R.-P. et TURNER C.-W., *Influence de l'œstrone sur le contenu galactogène de l'hypophyse du rat, Proc. soc. exp. biol.,* 1935, p. 402.

Reece R.-P., *Déclenchement de la lactation chez le rat blanc par l'emploi d'extraits galactogènes, Proc. soc. exp. biol.,* 1939, pp. 25-27.

Reece R.-P. et Murphy J.-M., In *J. of dairy Science,* 1943, pp. 748, 749.

Reece R.-P., In *Proc. soc. exp. biol. and med.,* 1943, p. 145.

Riddle O., Bates R.-W. et Dyckshorn S.-W., *Une nouvelle hormone de l'antéhypophyse, Proc. soc. exp. biol. and med.,* 1932, p. 59.

Rivoire, *Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie,* Paris, Masson, 1935, 2e éd.

Selye H., *Sur le contrôle nerveux de la lactation, Amer. Journal Physiol.,* 1934, CVII, pp. 535-538.

Selye H., Collip J.-B. et Thomson D.-L., *Facteurs hormonaux et nerveux de la lactation, Endocrinol.* 1934, XVIII, pp. 237-248.

Simonnet H., *L'hormone folliculaire en Physiologie normale et pathologique,* Paris, Masson, 1937.

Id. , *Contribution à l'étude de la sécrétion interne de de l'ovaire,* Thèse Doctorat vétérinaire, Paris, 1927.

Id. , *Le rôle des hormones dans le déterminisme de la sécrétion mammaire, Rec. Méd. Vét.,* 1932, p. 257.

Turner C.-W. et Gomez E.-T., *Le développement expérimental de la glande mammaire,* In *Missouri Agr. exp. Sta. Res. Bull.,* 1930, p. 150.

Porcher Ch., *La sécrétion lactée,* In *Traité de Physiologie normale et pathologique,* par Roger et Binet, Paris, Masson, 1934, t. XI, p. 351.

ACHEVÉ D'IMPRIMER SUR LES
PRESSES DE « L'OBSERVATEUR »
A AVESNES-SUR-HELPE (NORD),
G. DELOFFRE ÉTANT DIRECTEUR,
1947

Dépôt légal, 2e Tr. 1947, n° 13.